



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 47/36		A1	(11) 国際公開番号 WO98/43675
			(43) 国際公開日 1998年10月8日(08.10.98)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01360</p> <p>(22) 国際出願日 1998年3月26日(26.03.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/78568 1997年3月28日(28.03.97) JP 特願平9/343265 1997年12月12日(12.12.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)[JP/JP] 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 鶴飼宏治(UKAI, Koji)[JP/JP] 〒500-8384 岐阜県岐阜市薮田南3-3-1 STEP井上203号 Gifu, (JP) 原田 努(HARADA, Tsutomu)[JP/JP] 〒452-0803 愛知県名古屋市西区大野木1-161 エクセラ大野木302 Aichi, (JP) 鈴木康之(SUZUKI, Yasuyuki)[JP/JP] 〒501-6024 岐阜県羽島郡川島町竹早町1 エーザイ株式会社内 Gifu, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 古谷 錠, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: ORAL PHARMACEUTICAL PREPARATIONS DECREASED IN BITTERNESS BY MASKING</p> <p>(54) 発明の名称 苦味等を隠蔽した経口薬剤</p> <p>(57) Abstract Oral drug compositions or oral medicines wherein the unpleasant tastes inherent in drugs are masked, specifically, granules, powders and syrups decreased in unpleasant tastes by masking and each containing a basic drug tasting unpleasant and an anionic high-molecular substance such as carrageenan.</p> <p style="text-align: center;"><i>to order translation</i></p>			

(57)要約

薬物の有する不快な味を隠蔽した経口薬剤組成物又は、経口剤を提供する。
不快な味を有する塩基性薬物及びカラギーナン等のアニオン性高分子物質を含
有する不快な味を隠蔽した顆粒剤、散剤、シロップ剤等である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア	FI フィンランド	LR リベリア	SK スロヴァキア
AM アルメニア	FR フランス	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AT オーストリア	GA ガボン	LT リトアニア	SN セネガル
AU オーストラリア	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LV ラトヴィア	TD チャード
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	MC モナコ	TG トーゴー
BB バルバドス	GH ガーナ	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BE ベルギー	GM ガンビア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BF ブルガリア・ファン	GN ギニア	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	共和国	TT トリニダッド・トバゴ
BJ ベナン	GR ギリシャ	ML マリ	UA ウクライナ
BR ブラジル	HR クロアチア	MN モンゴル	UG ウガンダ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	US 米国
CA カナダ	ID インドネシア	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CG コンゴー	IL イスラエル	NE ニジエール	YU ユーゴースラビア
CH スイス	IS アイスランド	NL オランダ	ZW ジンバブエ
CI コートジボアール	IT イタリア	NO ノールウェー	
CM カメルーン	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CN 中国	KE ケニア	PL ポーランド	
CU キューバ	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CY キプロス	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
CZ チェコ	KR 韓国	RU ロシア	
DE ドイツ	KZ カザフスタン	SD スーダン	
DK デンマーク	LC セントルシア	SE スウェーデン	
EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール	
ES スペイン	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア	

明細書

苦味等を隠蔽した経口薬剤

産業上の利用分野

本発明は、不快な味を隠蔽した経口薬剤組成物又は、経口剤に関する。

発明の背景及び従来技術

不快な味を有する薬物のマスキングには多くの技術が開発されている。例えば、顆粒剤を水溶性の皮膜によりコーティングする方法（特開平4-282312号公報）、融点40℃～100℃のワックス類を溶融しその中に不快な風味を呈する薬物を分散後固化させて散剤等を得る方法（特開平7-267850号）等が知られている。一方、液剤の場合は、服用感を高めるためにシロップ等の経口液剤とすることが知られており、小児、老人等に適した剤形として広く使用されている。シロップ剤は、甘味を有する剤形であるが、溶解する薬物が不快な味を有していると、単に甘味だけでは隠蔽できず服用し難く、コンプライアンスも低下する。さらに、特開平4-346937号公報には、苦味低減の方法として苦味のある物質に寒天、ゼラチン又はκ-カラギーナンから選ばれるゲル化剤と味付け剤を添加し、味付けゼリー状にすることを特徴とする苦味低減方法が開示されている。この方法は、ゼリー状にすることにより舌への苦味物質の接触を減じるものであり、一部溶解する苦味物質は味付け剤により苦味をマスキングするものである。

不快な味を有する薬物のマスキングを目的として前述のような多くの技術が検討されているが、製造工程が複雑であったり、効果が不十分であったり、品質上の問題があつたりして、いまだ満足できるものはなく、更なる技術が求められている。

本発明の開示

本発明は、不快な味を有する塩基性薬物及びアニオン性高分子物質を含有する不快な味を隠蔽した経口薬剤組成物又は経口剤である。又は、隠蔽する方法である。

本発明において塩基性物質とは、遊離体が塩基性を示すという意味であり、塩を形成した場合には必ずしも塩基性ではない。

本発明における、不快な味を有する塩基性薬物は特に限定されず抗生物質、抗痴呆薬、抗血小板薬、抗うつ薬、脳循環代謝改善薬又は抗アレルギー薬等の経口的に服用される薬物のうち苦味、刺激等の不快な味を有する塩基性薬物であれば使用でき、具体的には例えば、塩酸チクロビジン、塩酸マプロチリン、酒石酸イフェンプロジル、塩化ベルベリン、ジギトキシン、スルピリン、塩酸アゼラスチン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、フェノバルビタール、パントテン酸カルシウム、塩酸インデロキサジン、塩酸アミノグアニジン、塩酸ドネペジル、(RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R, 7R)-7-(z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ハイドロキシイミノアセトアミド)-3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩、塩酸セフカペンなどを挙げることができる。中でも、塩酸ドネペジル、(RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R, 7R)-7-(z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ハイドロキシイミノアセトアミド)-3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩の場合に特に優れた効果を奏する。塩酸ドネペジルは化学名(1-ベンジル-4-(5, 6-ジメトキシインダノン-2-イル)メチルピペリジン塩酸塩であり、軽度から中等度のアルツハイマー治療剤であるが、その水溶液は激しい苦味、口腔内のしびれを有している。また、(RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R, 7R)-7-(z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ハイドロキシイミノアセトアミド)-3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩は経口投与でも有効な抗生物質であるが、強い苦味を有している。

本発明における、アニオン性高分子物質とは特に限定されないが、酸性多糖類が好ましく、具体的には、カラギーナン、コンドロイチン硫酸、デキストララン硫酸、アルギン酸、ジェランガム及びキサンタンガム並びにその塩を挙げることができる。カラギーナンには、 α 、 β 、 γ 等の種類が知られておりいづれも使用で

きるが、特に、液剤又はゼリー剤の場合は κ -カラギーナン、 λ -カラギーナンが好ましく、またデキストラン硫酸も好ましい。

固体剤の場合は、特に κ -カラギーナン、コンドロイチン硫酸ナトリウム及びアルギン酸ナトリウムが好ましい。

カラギーナンは市販のものを使用することができ、FMCコーポレーション (FMC Corporation:USA)、システムズ バイオインダストリー社 (Systems Bio Industries Co., Ltd.) 等から入手できる。

本発明における経口剤とは、固体剤、液剤又はゼリー剤として経口的に服用される剤形を意味し、固体剤の具体的な例として顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、丸剤等を挙げることができ、液剤の具体例としてはシロップ剤、エリキシル剤、乳剤、懸濁剤等を挙げることができるが、特に、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、ゼリー剤の場合が好ましい。

これらの剤形は、ゼリー剤を除いて日本薬局方に収載されている。

本発明に係る経口用剤の投与方法は特に限定されず、薬物の性質により、食前、食後又は食間に1日1から数回経口的に投与することができる。

固体薬剤中の薬物量は薬物の性質によって異なり一概に言えないが、一般に1回の服用で0.1mg～1000mgである。

不快な味を隠蔽した経口液剤中の薬物の濃度は、一般に0.1から500mg/mlであり、好ましくは0.5から100mg/mlである。薬物が塩酸ドネペジルである場合は、その濃度は0.5～5mg/mlが好ましい。

本発明における、塩基性薬物とアニオン性高分子物質の割合は、一般に、塩基性薬物1重量部に対し、アニオン性高分子物質0.1から20重量部であり、このましくは、0.5から10重量部である。

本発明に係る経口剤が固体剤の場合は、薬物とアニオン性高分子物質を均一に混合することにより不快な味の隠蔽効果が得られる。また薬物と賦形剤等を混合し、別にアニオン性高分子を水等の溶媒に溶解し、必要に応じて他の結合剤と混合して、徐々に添加して造粒することによっても不快な味の隠蔽効果が得られる。薬物の種類によっては、造粒することにより不快な味の隠蔽効果が増大するものもある。

本発明に係る不快な味を隠蔽した経口剤の製造方法は特に限定されず一般に用いられる方法によることができる。例えば、顆粒剤の場合は、薬物、 κ -カラギーナンにさらに乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース等の賦形剤、カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤等を混合し、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤を溶解した溶液を添加しながら、通常用いられる造粒装置を用いて製造できる。また、経口液剤の製造方法は、特に限定されず、例えば塩基性薬剤及びアニオン性高分子物質を水に溶解して製造することができる。さらに、ショ糖、キシリトール、マンニトール、グルコース、アスパルテーム、サッカリン等の甘味剤、バニラエッセンス、アップルフレーバー等の矯味剤等を加えることもできる。

本発明に係る経口剤は、薬剤特有の苦味、しづれ、収斂性等の不快な味が隠蔽されているため、非常に服用しやすく患者のコンプライアンスが向上する。特に、幼児、老齢者に対しては有用である。本発明に係る経口剤が、不快な味を隠蔽するメカニズムは次のように考えられる。即ち、不快な味を有する塩基性薬物が、酸性多糖類と相互作用を起こし、唾液中に溶解した場合又は溶液中の遊離体が減少することにより、舌の苦味レセプターへの結合率を減少させるとともに、しづれの発現も低減させるものと考えられる。

試験例

試験例1 2 mg / ml の塩酸ドネペジル水溶液を調製し、その 5 ml に κ -カラギーナン、コンドロイチン硫酸又はデキストラン硫酸を 50 mg 溶解後、2 名の被験者（表中 A, B で示す）が全量を口に含み、苦味としづれの程度を 5 段階で評価した。結果を表1に示した。

表1より明らかなように、 κ -カラギーナン等の添加によって塩酸ドネペジルの苦味は顕著に抑制された。

試験例2 塩酸チクロピジン (20mg/ml)、塩酸マプロチリン (5mg/ml) 及び酒石酸イフェンプロジル (4mg/ml) を用い、カラギーナンの苦味としづれの隠蔽効果を調べた。試験方法、評価基準は試験例1に準じた。結果を表2に示した。

表2より明らかなように、カラギーナンの添加により各薬物の苦味、しづれが顕著に抑制された。特に、塩酸チクロピジンの味は極めて苦くかつ刺激性であるが、

カラギーナンの添加により顕著に抑制させたことは本発明の効果が極めて優れていることを示すものである。

試験例 3 (RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R, 7R)-7(z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ハイドロキシイミノアセトアミド)-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩(表3中において化合物Aと表示)にアルギン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、 κ -カラギーナン、 λ -カラギーナン、マンニトール、コーンスター、コポリビドン等を表2に示す量で配合し、実施例3に準じた方法により顆粒剤を製造した。試験は、被験者3名が各被験顆粒0.5gを口に含んで行い、次に示す7段階の評価基準により判定した。

+4: 強烈に苦く服用できない、+3: 非常に苦い、+2: 苦い、+1: 少し苦味を感じる、0: どちらともいえない、-1: 全く苦味を感じない、-2: どちらかというとおいしい

結果を表3に示した。

表3より本願発明に係るアニオン性高分子物質を配合した顆粒剤は苦味を顕著に抑制することが明らかである。

試験例 4

表4に示す処方に従い、塩酸チクロピジン、 κ -カラギーナン、コーンスター、マンニトール及びヒドロキシプロピルセルロース(表4中、HPC-Lと標記)を十分に混合し、水を加えて造粒して顆粒剤を得た。この顆粒剤0.5gを被験者2名(表4中、A, Bと標記)が口に含み味を判定した。評価基準は試験例1に準じた。結果を表4に示した。

表4より、本願発明は固体状態においても極めて不快なチクロピジンの味を隠蔽できることが明らかである。

以上に示した試験例により本願発明の顕著な効果が明らかである。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれに限定されるわけではない。

実施例1 塩酸ドネペジル100mg及びサッカリンナトリウム300mg及

びポビドン14gを精製水50gに溶解し、別に κ -カラギーナン700mgを精製水50gに加え80℃に加温して溶解した。冷後、両者を混合し、さらにメチルパラベン300mg及びプロピルパラベン20mgを少量のプロピレングリコールに溶解したものを加えてシロップ剤を製造した。

実施例2 キシリトール40gを精製水50gに加え、80℃に加温して溶解した。別に塩酸ドネペジル200mgを精製水50mlに溶解したものに、 κ -カラギーナン0.56g、 λ -カラギーナン1.0g、ローカストビンガム0.15g、ジェランガム0.22g、キサンタンガム0.15g、クエン酸三ナトリウム0.19g、乳酸カルシウム0.19g、乳糖0.94g及び粉末還元麦芽糖水飴40gを加え、さらに先に調製したキシリトール含有精製水を加えて90℃で攪拌した。約80℃に放冷後、クエン酸0.6gを混合し、全量が200gになるように精製水を添加し、10gずつ容器に分注し、冷却してゼリー剤を製造した。

実施例3 (RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R,7R)-7|(z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ハイドロキシイミノアセトアミド|-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩15g、 κ -カラギーナン15g、コーンスターーチ30g及びマンニトール40gを転動造粒機を用いて混合し、水約20mlを徐々に添加して練合し、32メッシュの篩を通して、乾燥し顆粒剤を製造した。

実施例4 実施例3で用いた薬物15g、コンドロイチン硫酸ナトリウム15g及びマンニトール70gを転動造粒機を用いて混合し、水約20mlを徐々に添加して練合し、32メッシュの篩を通して、乾燥し顆粒剤を製造した。

実施例5 実施例3で用いた薬物15g、カラギーナン(ι と κ の混合物)15g、コポリビドン15g及びマンニトール55gを転動造粒機を用いて混合し、水約15mlを徐々に添加して練合し、32メッシュの篩を通して、乾燥し顆粒剤を製造した。

実施例6 実施例3で用いた薬物58g、 κ -カラギーナン58g、コーンスターーチ120g、マンニトール130g及びアエロジル16gを混合し、流動層

造粒機を用いて水392mlに溶解したアルギン酸ナトリウム8g及び赤色102号微量を噴霧した後、乾燥した。次にストロベリーエッセンス2gを噴霧し乾燥後、アスパルテーム8gを混合して細粒剤を製造した。

実施例7 実施例3で用いた薬物15g、 κ -カラギーナン14.5g、コーンスター χ 30g及びマンニトール40gを混合し、流動層造粒機を用いて水25mlに溶解した λ -カラギーナン0.5gを噴霧して細粒剤を製造した。

実施例8 塩酸セフカペン・ビボキシル10g、 κ -カラギーナン10g、コーンスター χ 30g及びマンニトール48g及びアスパルテーム2gを転動造粒機を用いて混合し、水20mlを徐々に添加して練合し、32メッシュ篩を通して顆粒剤を製造した。

表1 評価基準

苦味	何も感じない	何か感じる	少し苦い	苦い	とても苦い
痺れ	何も感じない	何か感じる	少し痺れる	痺れる	とても痺れる
	-	±	+	++	+++

結果

試料/被験者	A		B	
	苦味	痺れ	苦味	痺れ
塩酸ドネペジル	+++	+++	+++	+++
塩酸ドネペジル+ κ カラギーナン	+	±	+	+
塩酸ドネペジル+コンドロイチン硫酸	++	++	+++	++
塩酸ドネペジル+デキストラン硫酸	+	±	+	+

表2

試料/被験者	A		B	
	苦味	痺れ	苦味	痺れ
塩酸チクロビジン	+++	+++	+++	+++
塩酸チクロビジン+ κ -カラギーナン(1mg/ml)+ λ -カラギーナン(1mg/ml)	±	++	±	++
塩酸チクロビジン+ κ -カラギーナン(2mg/ml)	-	+	-	±
塩酸マプロチリン	++	+	+	+
塩酸マプロチリン+ κ -カラギーナン(2mg/ml)	-	-	-	-
酒石酸イフェンプロジル	+	-	++	-
酒石酸イフェンプロジル+ κ -カラギーナン(2mg/ml)	±	-	-	-

表 3

成分	処方 (%)	評価者 A	評価者 B	評価者 C
化合物 A	1.5	+ 4	+ 3	+ 4
マンニトール	8.5			
化合物 A	1.5	+ 1	0 → + 2	+ 1
アルギン酸ナトリウム	1.5		注 1	
マンニトール	7.0			
化合物 A	1.5	0	0	0
コンドロイシン硫酸ナトリウム	1.5			
マンニトール	7.0			
化合物 A	1.5	0	0	0
κ-カラギーナン	1.5			
コーンスターク	3.0			
マンニトール	4.0			
化合物 A	1.5	- 1	0 → + 1	0
κ & ι-カラギーナン	1.5		注 1	
コポリビドン	1.5			
マンニトール	5.5			
化合物 A	1.5	0	- 1	0
κ-カラギーナン	14.5			
λ-カラギーナン (溶媒添加)	0.5			
コーンスターク	3.0			
マンニトール	4.0			
化合物 A	14.5	- 2	- 2	- 2
κ-カラギーナン	14.5			
アルギン酸ナトリウム (溶媒添加)	2			
コーンスターク	30			
マンニトール	32.5			
アエロジル	4			
ストロベリーエッセンス	0.5			
赤色 102 号	微量			
アスパルテーム	2			

注 1 : 水で服用すると後で苦い

表4

		对照	処方 1	処方 2	処方 3
処 方	チクロビジン	100	100	100	100
	κ-カラギーナン	0	100	200	300
	マンニトール	670	570	470	370
	コーンスターク	200	200	200	200
	HPC-L	30	30	30	30
	計	1000	1000	1000	1000
結 果	A	苦味	+	±	—
		痺れ	+++	+++	+
	B	苦味	+	+	—
		痺れ	+++	+++	±

mg/顆粒 1g

請求の範囲

1. 不快な味を有する塩基性薬物及びアニオン性高分子物質を含有する不快な味を隠蔽した経口薬剤組成物。
2. アニオン性高分子物質がカラギーナン、コンドロイチン硫酸、デキストララン硫酸、アルギン酸、ジェランガム及びキサンタンガム並びにその塩よりなる群より選ばれた少なくとも1つである請求項1記載の薬剤組成物。
3. 不快な味を有する塩基性薬物が、抗生素質、抗痴呆薬、抗血小板薬、抗うつ薬、脳循環代謝改善薬又は抗アレルギー薬である請求項1記載の薬剤組成物。
4. 不快な味を有する塩基性薬物が、塩酸ドネペジルである請求項1記載の薬剤組成物。
5. 不快な味を有する塩基性薬物が、(RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R,7R)-7|(z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ハイドロキシイミノアセトアミド|-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩である請求項1記載の薬剤組成物。
6. 不快な味を有する塩基性薬物1重量部に対し、アニオン性高分子物質0.1から20重量部を含有する請求項1記載の薬剤組成物。
7. 顆粒剤、細粒剤、散剤、液剤、シロップ剤又はゼリー剤である請求項1記載の組成物。
8. 不快な味を有する塩基性薬物にアニオン性高分子物質を配合することを特徴とする不快な味を隠蔽する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP98/01360	
--------------------------------------------------------	--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ A61K47/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ A61K47/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 4-346937, A (Kibun Food Chemifa Co., Ltd.), December 2, 1992 (02. 12. 92) (Family: none)	1
A	JP, 4-346937, A (Kibun Food Chemifa Co., Ltd.), December 2, 1992 (02. 12. 92) (Family: none)	2-8
A	JP, 54-76818, A (Ejito Jiojiserubejesechi Jaru), June 19, 1979 (19. 06. 79) (Family: none)	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search
May 19, 1998 (19. 05. 98)

Date of mailing of the international search report
May 26, 1998 (26. 05. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K47/36

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K47/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 4-346937, A (株式会社紀文フードケミファ), 2.12月.1992(02.12.92), (ファミリーなし)	1
A	J P, 4-346937, A (株式会社紀文フードケミファ), 2.12月.1992(02.12.92), (ファミリーなし)	2-8
A	J P, 54-76818, A (エジート・ジオージーセルヴェジエ ーセチ・ジャール), 19.6月.1979(19.06.79), (ファミリーなし)	1-8

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 05. 98

国際調査報告の発送日

26.05.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弓ム實 記兼二 印

4C 7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3452